

Servicio Nacional de Reumatología (SNR), C. Habana, Cuba.

Lupus Neuropsiquiátrico. Resultados y experiencias de diez años de trabajo en el Servicio Nacional de Reumatología.

Autores: Dra. Guibert Toledano Z.M.*, Dr. Reyes Llerena Gil A.**, Dr. Hernández Martínez A.A.***, Dr. López Cabreja G.M.****, Dr. Torres Moya R.V.*****.

- * Especialista de Segundo Grado en Reumatología
Profesor Instructor.
- ** Especialista de Segundo Grado en Reumatología.
Profesor Auxiliar
- *** Especialista de Segundo Grado en Reumatología.
Profesor Auxiliar
- **** Especialista de Primer Grado en Reumatología.
Profesor Asistente
- ***** Especialista de Segundo Grado en Reumatología.
Profesor Asistente

Resumen :

Se pesquisaron las manifestaciones neuropsiquiátricas (NS) a partir de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en el SNR y en el período comprendido entre 1988-1989. Hicimos un estudio retrospectivo-prospectivo y comparativo del comportamiento de las manifestaciones NS en nuestro medio con el objetivo de : 1ro- Relacionar nuestros resultados con la experiencia publicada por otros autores en el área internacional, 2do- Meditar acerca de nuestro pensamiento ante estos casos teniendo en cuenta la literatura actualizada. Se realiza un análisis de cada manifestación clínica independiente sufrida por nuestros pacientes. De 454 casos con LES hospitalizados, 45(9.9%) tuvieron disfunción neurológica o psiquiátrica y de ellos, el 95.5% correspondió al sexo femenino y el 4.4% al sexo masculino. Nos percatamos de que: La estandarización de los criterios clínicos NS entre los diferentes especialistas al abordar esta problemática es fundamental, y que la aplicación de algún índice de actividad orienta al especialista en la valoración clínica más aceptada del caso, por una parte, y a tomar la decisión terapéutica más conveniente por otra.

Palabras claves: Lupus Neuropsiquiátrico - disfunción SNC

INTRODUCCION.

Las manifestaciones neurológicas fueron descritas en las series originales de pacientes con LES por Kaposi en 1875. A través del tiempo el número de los síndromes neurológicos asociados con esta enfermedad han crecido y se sabe que un proceso etiopatogénico único no puede explicar todos los trastornos NS que ocurren en esta entidad(1).

La disfunción del SNC ocurre en cerca del 50% de los pacientes con LES y produce diversas manifestaciones que reflejan patrones de daño tisular (4,5). Otras series han reportado un 66% de incidencia(11).

La patogénesis del LES del SNC está pobremente esclarecida, no obstante, parece probable que las anomalías en la vasculatura juegan algún rol en esto(6,7). Se trata de microinfartos corticales y

subcorticales así como una vasculopatía blanda con cambios degenerativos o proliferativos. La inflamación y necrosis son observadas ocasionalmente en la autopsia de especímenes de tejido cerebral de pacientes con LES (8,9).

En general los eventos focales pueden ser responsables de los accidentes cerebrovasculares, de la neuropatía craneal o de la mielitis transversa por citar algunos ejemplos, en tanto, las manifestaciones difusas suelen ser originadas por un síndrome cerebral orgánico, disfunción cognitiva o psicosis (usualmente transitorios y no vinculados a daño del tejido neural).

Los pacientes lúpicos portadores de síndromes focales y difusos deben ser objeto de estudio estructural del SNC, tales como: Tomografía Axial Computarizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) preferiblemente (2,3).

La evaluación del neurolupus debe incluir el juicio de si la enfermedad está activa o no teniendo en cuenta elementos tales como: los hallazgos clínicos, complemento hemolítico total, anti-DNA doble cadena, sedimento urinario, así como el examen del LCR, procedimientos radiológicos e incluso tests inmunoquímicos (Anticuerpos a varios tejidos neuronales: glial, esfingomielina, neurofilamentos, ribosomal p, neuronal, etc. (1).

No ha sido identificado un marcador serológico específico del neuroLES, aunque se sabe que ciertos autoanticuerpos se correlacionan con este. Por ejemplo anticuerpos anti-P ribosomal suele observarse más comúnmente en pacientes lúpicos con psicosis (10), mientras que el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anti-cardiolipinas se asocian con las manifestaciones focales del SNC.

Consideramos sobran razones para estimularnos a incursionar en este terreno partiendo de nuestro propio trabajo a lo largo de diez años.

La disfunción neurológica o psiquiátrica reportada en nuestra serie de 454 pacientes hospitalizados fue de un 9.9%(45 casos).

La cefalea es un síntoma común en la población normal, con un estimado de prevalencia del 20%. Desde el punto de vista práctico, en un paciente con LES y cefalea lo más importante es excluir otras causas tratables comenzando por infección, ACV, tumor o causas inducidas por drogas(ver tabla #1).

La cefalea vascular migrañosa y tensional están presente en una proporción similar.

Autores como Vázquez y colaboradores(12) en 76 pacientes con LES encontraron una prevalencia de cefalea del 68%, de las cuales el 52% fue tipo vascular y el 48% tensional.

Isenberg y col.(13) hallaron una mayor prevalencia de cefalea migrañosa y aura. Existen pacientes con cefalea migrañosa y antecedentes familiares con este síntoma de inicio, y al mismo tiempo que el LES más ataques al principio en relación con las exacerbaciones lúpicas, con un curso posterior independiente, y hay otro grupo igual al anterior pero sin antecedentes familiares (14). En estos grupos el LES podría actuar como desencadenante de la cefalea.

Este síntoma ha sido asociado a vasculitis (aunque es poco frecuente encontrar arteritis en el SNC de estos pacientes), y a anticuerpos antifosfolípidos. No obstante, en un estudio realizado por Montalbán y col. no se encontró tal asociación(15).

Omdal y Col. hallaron que en una serie de 30 pacientes con LES la cefalea apareció en el 37% de los casos siendo la manifestación más frecuente.

En el SNR, de los 454 casos hospitalizados, 11(25%) tuvo este padecimiento, contando con un tiempo de evolución e/ 2 a 8 años en el momento de aparición de la cefalea.

En la mayoría de los pacientes existieron síntomas acompañantes: artralgias, malestar general, fotosensibilidad, depresión y ansiedad.

Los Accidentes Cerebrovasculares hemorrágicos, embólicos o trombóticos son eventos devastantes y pueden constituir la exacerbación de la enfermedad. Existen factores de riesgo potenciales tales como: hipertensión arterial, anormalidades lipídicas inducidas por esteroides, daño endotelial por vasculitis, endocarditis verrugosa y anticuerpos antifosfolípidos.

Los ACV tienen un amplio diagnóstico diferencial y su evaluación debe estar dirigida a identificar un mecanismo que pueda ser tratado ej.: malformación arteriovenosa, tumor, coagulopatía, infecciones. Es difícil determinar el porcentaje de pacientes con LES que sufrirán un ACV durante su evolución.

En la serie de Feinglass y col.(5) sólo el 2.9% de los pacientes con LES tuvieron el diagnóstico de

ACV: Series más recientes (16,17) encuentran prevalencias más altas de ACV que varían entre el 5.6 y 15 %. En general, esta disfunción suele ocurrir en los primeros cinco años tras el diagnóstico de LES.

En nuestro servicio hubo una afectación de un 13.3% de ACV en LES que contaba con un tiempo de evolución promedio de 2 a 4 años, predominio del sexo femenino y el comportamiento consistió en :2 casos con accidente isquémico transitorio , 1 caso con afasia y 2 casos con hemiplejía.

La epilepsia viene a ser una de las manifestaciones más frecuentes del LES, con una prevalencia que varía entre el 15 – 35 %(11). Este porcentaje incluye :- crisis causadas por la propia enfermedad en el SNC, y -las secundarias a infecciones, complicaciones metabólicas, y efectos adversos de fármacos (18). Pueden aparecer en fases terminales de la enfermedad.

Revisamos la serie de Sibley y col.(19) donde la epilepsia fue la manifestación neurológica más frecuente, excluyéndose otras causas. En la mayoría de los casos las crisis se limitaron a un único episodio o recurrieron en un periodo inferior a 24 horas.

Hasta en el 3% de los casos, la epilepsia puede ser el síntoma inicial de la enfermedad e incluso precederla en muchos años:

En nuestra serie la incidencia de epilepsia constatada fue de un 15-35%.

La hospitalización por este concepto se vio en 6 casos(13.3%) y precediendo al diagnóstico de LES 4 pacientes (8.8%).

La psicosis como tal es un trastorno o desorden del pensamiento y del comportamiento con alucinaciones, comportamiento ambiguo, extraño, más la presencia de tests anormales que miden , en general, percepción de la realidad.

En un paciente con LES tratado con esteroides es necesario diferenciarla de la psicosis inducida por esteroides. Muchos autores han concluido que este último caso es raro; cerca del 5%(20). No obstante, debe sospecharse en ausencia de otra evidencia de actividad lúpica, o cuando coincide con cambios bruscos de la dosis del esteroide.

La prevalencia de trastornos psiquiátricos varía ampliamente entre las series. Liang y Colab hallaron un 70% de sus pacientes reclutados por un sistema

de votos por correo pero la razón de respuesta fue sólo del 20%, lo cual arrojó un sesgo al estudio (21).

Lim halló una frecuencia de trastornos psiquiátricos del 40% (22). Constantino, Miguel y Colab en 1994 encontraron que los pacientes con manifestaciones psiquiátricas son de mayor edad y tienen una duración de la enfermedad más prolongada que sus homólogos sin manifestaciones psiquiátricas (23).

Diversos estudios han mostrado que la frecuencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con LES es similar a la hallada en grupos control constituidos por enfermedades crónicas e incapacitantes con escasa afectación del SNC como la Artritis Reumatoide y la Colitis ulcerativa (22,24,25). La posible asociación de la psicosis con determinados anticuerpos como los antineuronales y antiproteína P ribosómica refuerzan la hipótesis orgánica de la psicosis (25).

En nuestra serie hubo 21 casos (46.6%) con trastornos psiquiátricos, predominando la depresión (71.4%). Otras manifestaciones halladas como; psicosis y ansiedad constituyeron el 62%.

El trastorno neuropático más frecuente es la polineuropatía sensitivomotora de distribución simétrica y de curso progresivo, indistinguible clínicamente de la polineuropatía por tóxicos o trastornos nutricionales y suele aparecer durante la fase de estado del LES(26). Está la neuropatía asimétrica que sigue el clásico patrón de mononeuritis múltiple. En tercer lugar se han descritos varios casos de polirradiculoneuritis aguda clínicamente indistinguible del Guillan Barré y cuadros de evolución sub aguda o crónica.

El sustrato neuropatológico más común en la neuropatía lúpica es la degeneración axonal, aguda y crónica con pérdidas de fibras mielínicas y amielínicas(26). Lo más frecuente es la infiltración perivascular de linfocitos CD4 Y CD8 sin angionecrosis((27).

En nuestro servicio hubo 7 casos hospitalizados por concepto de polineuritis motora, 2 casos portadores de Mononeuritis múltiple y un caso con neuralgia del trigémino.

CONCLUSIONES

1. La estandarización de los criterios clínicos (en el abordaje del LES Neuropsiquiátrico), entre los distintos especialistas, es importante
2. Precisar correctamente la existencia o no de actividad lúpica en el momento de aparición de la disfunción NS en el LES permite mejores resultados.
3. El control estadístico eficiente de nuestra casuística es una condición obligatoria para futuros trabajos.

Tablas # 1
Causas de cefalea en el LES

1- Tensión

2- Cefalea lúpica

3- Migraña

4- Pseudotumor Cerebral

a) primario

b) inducido por drogas (sulfas, ácido nalidíxico, tetraciclina, tabletas anticonceptivas etc.)

5- Accidente Cerebrovascular (trombosis, hemorragia)

6- Meningitis Aséptica inducida por drogas (tolmetín, indometacina, sulindac, ibuprofén, azatioprina).

7- Meningitis bacteriana, viral, por hongos.

8- Hematoma subdural

9- Suspensión de medicación : cafeína, alcohol, drogas ilícitas.

Bibliografía

1- Liang H, Mattew, Karlson WE: The clinical management of systemic lupus erythematosus, 2da ed. Edited by Peter Schur. Lippincott-Raven Publishers, p141; Philadelphia c 1996.

2- Jarek M J; Sterling GW; Baker MR, Rak K M; Magnetic resonance Imagin in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric Lupus erythematosus: Arthritis Rheum 1994; 37 : 1609-1613.

3- Mc Cune WJ, Mac Guire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. Arthritis Rheum 1988; 31:159-166.

4- Adelman D C, Saltiel E, Klinenberg J R: The neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus : An overview. Semin Arthritis Rheum 15: 185-189, 1986.

5- Feinglass E J, Arnett F C, Dorsch C A, et al:

Neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus : Diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. Medicine 55 : 323-339, 1976.

6- Belmont HM, Abramson SB, Lie JT: Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 39 : 9-22, 1996.

7- Ellis SG, Verity MA, : Central Nervous System involvement in systemic lupus erythematosus: A review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977. Sem Arthritis Rheum 8 : 212-221, 1979.

8- Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD: Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: Association with neuropsychiatric manifestation of SLE. Am j med 70 : 240-246; 1981.

9- How A, Dent PB, Liao Shuen-K, et al : Antineuronal antibodies in neuropsychiatric SLE. Arthritis Rheum 28 : 789-795, 1985.

- 10- Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD; et al :Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 317: 265-271, 1987.
- 11- McCune J, Golbus J :Rheumatic Diseases Clinics of North America, 14 : 149,1988.
- 12- Vázquez- Cruz J, Trabolssi H, Rodríguez de la Serna A. A prospective study of recurrent headache 1990, 30: 232-5.
- 13- Isenberg DA, Meyrick-Thomas d; Snaith ML, et al: Study of migraine in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 41 : 30-2.
- 14- Anzola GP, Dalla Volta G, Balestrieri G. Headache in patients with systemic lupus erythematosus: Clinical and telethermographic findings. *Arch Neurol.* 1988, 45 1061-62.
- 15- Montalbán J, Cervera R, Font J, Ordi J, et al :Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992, 42.
- 16- Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1989; 20: 583-91.
- 17- Kitagawa y, Gotoh F, Koto A, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1990, 21: 1533-39.
- 18- Kaell AT, Shetty M, Lee BCP, Lockshin MD. The diversity of neurologic events in systemic lupus erythematosus : Prospective clinical and computed tomographic classification of 82 events IN 71 patients. *Arch Neurol.* 1986 ; 43 ; 273.
- 19- Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19 : 47-52.
- 20- Wallace DJ, Dubois EL. Psychopathology of the lupus patient . In : El Dubois, ed. *Lupus erythematosus*; 3d ed. Philadelphia : Lea and Febiger ; 1987 : 488-498.
- 21- Liang MH, Rogers M, Larson M, et al. The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus 1984; 27 : 13-19.
- 22- Lim L, Rom MA, Ormerod IEC. Psychiatric and neurological manifestation in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1988; 249: 27-38.
- 23- Constantino- Miguel E, Rodríguez- Pereira R M, De Braganca -Pereira CA et al. Psychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients . *Medicine(Baltimore)* 1994; 73:224-232.
- 24- Hay EM, Black D, Huddy A et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment systemic lupus erythematosus . *Arthritis Rheum* 1992, 35 : 411-416.
- 25- Wekking EM, Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus : an update psychosom Med 1993, 55 : 219-228.
- 26- Mc Combe PA, Mc Leod JG, Pollard JD, Guo YP, Ingall TJ. Peripheral sensoromotor and autonomic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus. *Brain* 1987; 110: 533-549.
- 27- Dick PJ, Thomas PK. Vasculitis neuropathy in: *Peripheral neuropathy* , volume 2. Third edition . Edited by PJ Dick, PK Thomas, JW Griffin, PA Low and JF Poduslo. Philadelphia : WB Sanders 1993 p 1432.